

1 / 1 WPAT - ©Thomson Derwent - image

**Accession Nbr :**

2004-258474 [25]

**Sec. Acc. CPI :**

C2004-101099

**Title :**

1-Substituted 3-monoalkylamino-propanone preparation, for use as intermediate for drugs, especially antidepressants, is produced by converting tertiary amine in presence of alkylamine

**Derwent Classes :**

B05

**Patent Assignee :**

(MERE ) MERCK PATENT GMBH

**Inventor(s) :**

FABIAN K; GLUSENKAMP K; KRALIK J; NIESERT C; GLUESENKAMP K


**Nbr of Patents :**

4

**Nbr of Countries :**

106

**Patent Number :**

 DE10240026 A1 20040311 DW2004-25 C07B-061/00 7p \*


AP: 2002DE-1040026 20020827

 WO200420391 A1 20040311 DW2004-25 C07C-225/12 Ger

AP: 2003WO-EP08514 20030801

DSNW: AE AG AL AM AT AU AZ BA BB BG BR BY BZ CA CH CN CO CR CU CZ DE  
DK DM DZ EC EE ES FI GB GD GE GH GM HR HU ID IL IN IS JP KE KG KP KR KZ  
LC LK LR LS LT LU LV MA MD MG MK MN MW MX MZ NI NO NZ OM PG PH PL  
PT RO RU SC SD SE SG SK SL SY TJ TM TN TR TT TZ UA UG US UZ VC VN YU ZA  
ZM ZW

DSRW: AT BE BG CH CY CZ DE DK EA EE ES FI FR GB GH GM GR HU IE IT KE LS  
LU MC MW MZ NL OA PT RO SD SE SI SK SL SZ TR TZ UG ZM ZW

 AU2003260348 A1 20040319 DW2004-62 C07C-225/12

FD: Based on WO200420391

AP: 2003AU-0260348 20030801

 EP1532101 A1 20050525 DW2005-35 C07C-225/12 Ger

FD: Based on WO200420391

AP: 2003EP-0790843 20030801; 2003WO-EP08514 20030801

DSR: AL AT BE BG CH CY CZ DE DK EE ES FI FR GB GR HU IE IT LI LT LU LV MC  
MK NL PT RO SE SI SK TR

**Priority Details :**

2002DE-1040026 20020827

**IPC s :**

C07B-061/00 C07C-225/12 C07C-221/00 C07C-225/06 C07D-333/22 C07D-333/24

**Abstract :**

~~BEST AVAILABLE COPY~~

**This Page Blank (uspto)**

DE10240026 A

**NOVELTY** - Production of 1-substituted 3-monoalkylamino-propanones (I) involves conversion of an N,N-bis-(3-oxopropyl)-alkylamine (II) in presence of an alkylamine (III).

**DETAILED DESCRIPTION** - Production of monoalkylamino-ketones of formula (I) (or their acid addition salts) involves conversion of a tertiary amine of formula (II) (or its acid addition salt) in presence of an alkylamine of formula R<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub> (III).

R<sub>1</sub> = saturated, unsaturated or aromatic carbocyclic or heterocyclic group, optionally substituted by one or more of R<sub>3</sub> and/or R<sub>4</sub>;

R<sub>2</sub> = 1-20C alkyl;

R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> = H, 1-20C alkyl, 1-20C alkoxy, aryl, aryloxy, COOR<sub>2</sub>, F, Cl, Br, OH, CN, NO<sub>2</sub>, N(R<sub>2</sub>)<sub>2</sub> or NHCOR<sub>2</sub>.

**ACTIVITY** - Antidepressant.

**MECHANISM OF ACTION** - None given.

**USE** - (I) are useful as intermediates for medicaments, especially with CNS (e.g. antidepressant) activity. In particular the process is used for the production of 3-methylamino-1-phenyl-1-propanone or 3-methyl-1-(2-thienyl)-1-propanone (Ia) (both claimed), which are intermediates for duloxetine, fluoxetine, tomoxetine and LY227942.

**ADVANTAGE** - The process provides a route to the compounds (I) which cannot be obtained by direct Mannich reaction, since reaction of (III) and the ketone R<sub>1</sub>COMe (IV) in presence of a formaldehyde gives (II) rather than (I). The process is suitable for preparing optically active (I). (Dwg.0/0)

**Manual Codes :**

CPI: B07-H B10-B04B

**Update Basic :**

2004-25

**Update Basic (Monthly) :**

2004-04

**Update Equivalents :**

2004-25; 2004-62; 2005-35

**Update Equivalents (Monthly) :**

2004-04; 2004-09; 2005-06

Search statement 2

Page Blank (uspto)

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES  
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum  
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum  
11. März 2004 (11.03.2004)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer  
**WO 2004/020391 A1**

(51) Internationale Patentklassifikation<sup>7</sup>: **C07C 225/12**,  
221/00, C07D 333/22

(74) Gemeinsamer Vertreter: **MERCK PATENT GMBH**,  
Frankfurter Strasse 250, 64293 Darmstadt (DE).

(21) Internationales Aktenzeichen: **PCT/EP2003/008514**

(81) Bestimmungsstaaten (*national*): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(22) Internationales Anmeldedatum:  
1. August 2003 (01.08.2003)

(25) Einreichungssprache: **Deutsch**

(26) Veröffentlichungssprache: **Deutsch**

(30) Angaben zur Priorität:  
102 40 026.1 27. August 2002 (27.08.2002) **DE**

(84) Bestimmungsstaaten (*regional*): ARIPO-Patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(71) Anmelder (*für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US*): **MERCK PATENT GMBH** [DE/DE]; Frankfurter Strasse 250, 64293 Darmstadt (DE).

**Veröffentlicht:**

- mit internationalem Recherchenbericht
- vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche geltenden Frist; Veröffentlichung wird wiederholt, falls Änderungen eintreffen

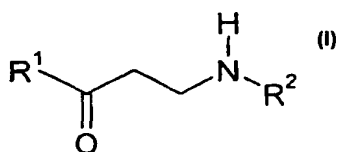
(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (*nur für US*): **FABIAN, Kai** [DE/DE]; Oberer Langerain 13, 69259 Wilhelmsfeld (DE). **NIESERT, Claus-Peter** [DE/DE]; Hinter der Schule 15c, 64342 Seeheim-Jugenheim (DE). **KRALIK, Joachim** [DE/DE]; Müllerstrasse 21, 64289 Darmstadt (DE). **GLÜSENKAMP, Karl-Heinz** [DE/DE]; Zölestinstrasse 4, 45239 Essen (DE).

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: **METHOD FOR THE PRODUCTION OF MONOALKYLAMINO KETONES**

(54) Bezeichnung: **VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG VON MONOALKYLAMINOKETONEN**



(57) Abstract: The invention relates to monoalkylamino ketones of formula (I), wherein R<sup>1</sup> and R<sup>2</sup> have the meanings as cited in the description.

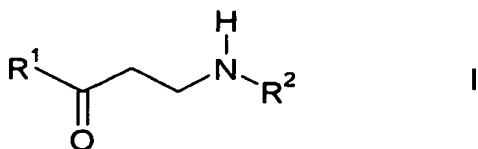
(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft Monoalkylaminoketone der Formel (I), worin R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> die angegebenen Bedeutungen aufweisen.

WO 2004/020391 A1

## Verfahren zur Herstellung von Monoalkylaminoketonen

Die Erfindung betrifft Monoalkylaminoketone der Formel I

5



worin

10

$R^1$  einen unsubstituierten oder einfach oder mehrfach durch  $R^3$  und/oder  $R^4$  substituierten, gesättigten, ungesättigten oder aromatischen carbocyclischen oder heterocyclischen Rest,

$R^2$  Alkyl mit 1-20 C-Atomen,

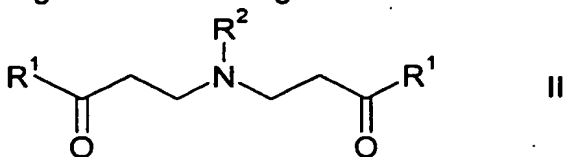
15

$R^3, R^4$  jeweils unabhängig voneinander H, Alkyl oder Alkoxy mit 1-20 C-Atomen, Aryl, Aryloxy oder  $\text{COOR}^2$ , F, Cl, Br, OH, CN,  $\text{NO}_2$ ,  $\text{N(R}^2)_2$  oder  $\text{NHCOR}_2$

bedeuten,

20

deren Salze und Solvate sowie ein Verfahren zu deren Herstellung durch Umsetzung von Verbindungen der Formel II



25

worin

$R^1$  und  $R^2$  die oben angegebene Bedeutung aufweisen, in Gegenwart eines Alkylamins der Formel  $\text{R}^2\text{NH}_2$  worin  $\text{R}^2$  die oben angegebene Bedeutung aufweist.

30

Die Verbindungen der Formel II werden vorzugsweise als Säureadditionssalze eingesetzt, wobei sich insbesondere die Säureadditionssalze starker Säuren wie z.B. Halogenwasserstoffsäure, Methyl-, p-Toluol- oder Benzolsulfonsäure, Perchlor-, Schwefel- oder Phosphorsäure eignen. Besonders bevorzugt sind die Hydrochloride der Verbindungen der Formel II. Bei Verwendung der Säureadditionssalze der

35

Verbindungen der Formel II werden die Säureadditionssalze der Verbindungen der Formel I erhalten, aus denen die freien Basen durch Zusatz einer starken Base wie Alkalicarbonat oder -hydroxid freisetzen lässt.

5

Die Erfindung ermöglicht insbesondere die Synthese von Vorstufen optisch aktiver 3-Monoalkylaminopropanole, welche sich als Ausgangsverbindungen in der Herstellung von Arzneimitteln, wie z.B. Antidepressiva, eignen.

10

Insbesondere eröffnet sie die Möglichkeit in einfacher Weise 3-Methylamino-1-(2-thienyl)-1-propanon zu erhalten, das zur Herstellung von (S)-3-Methylamino-1-(2-thienyl)-1-propanol verwendet werden kann. Ebenso läßt sich 3-Methylamino-1-phenyl-1-propanon erhalten, aus dem (S)-3-Methylamino-1-phenyl-1-propanol gewonnen werden kann. Diese propanole lassen sich insbesondere z.B. zu Fluoxetine, Tomoxetine und LY227942 weiterverarbeiten (W. J. Wheeler, F. Kuo, J. Labelled Compd. Radiopharm. 1995, 36, 213-223).

15

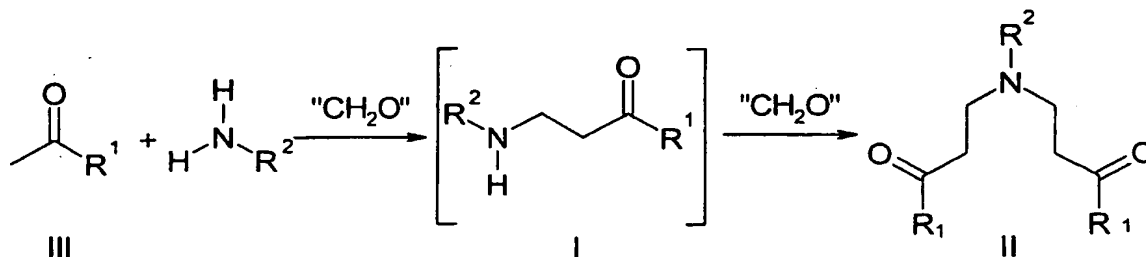
20

Generell erweist sich die Synthese sekundärer Aminoketone der Formel I unter den Bedingungen einer Mannich-Reaktion (C. Mannich, G. Heilner, Chem. Ber. 1922, 55, 362-365) aus Verbindungen der Formel III und einem Alkylamin der Formel  $R^2NH_2$  in Gegenwart einer Formaldehyd-Quelle wie Paraformaldehyd, Acetale des Formaldehyds, wie z.B. Methyl- oder Ethylacetale oder Trioxan als schwierig, da das primär entstehende sekundäre Aminoketon der Formel I unmittelbar als Edukt für eine sich anschließende zweite Aminomethylierung dient, wobei als Hauptprodukt die Verbindung der Formel II erhalten wird:

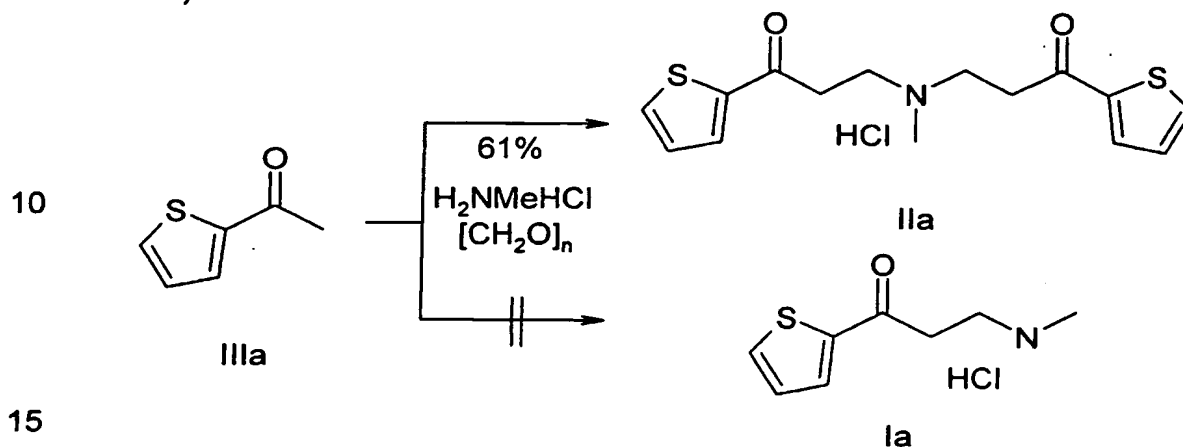
25

30

35



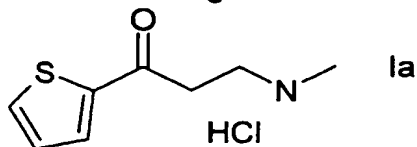
Insbesondere gilt das für die Umsetzung von Acetylthiophen IIIa mit Methylammoniumchlorid in Anwesenheit von Paraformaldehyd, die ausschließlich das Dimere IIa und nicht das gewünschte Monomere Ia liefert (F. F. Blicke, J. H. Burckhalter, J. Am. Chem. Soc. 1942, 64, 451-454):



Der Erfindung lag daher die Aufgabe zugrunde, ein Herstellungsverfahren für die Verbindungen der Formel I oder deren Salze und insbesondere für die Verbindung Ia oder deren Salze zu finden, die insbesondere als Zwischenprodukte bei der Synthese von Arzneimitteln verwendet werden können, das die oben genannten Nachteile nicht aufweist.

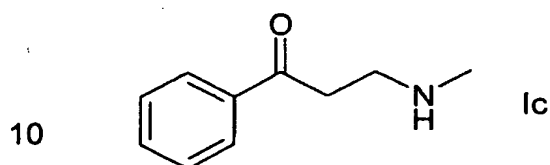
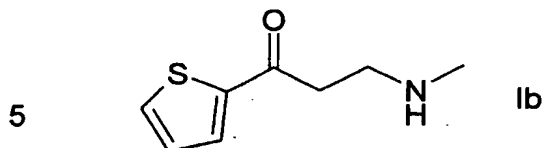
Es wurde gefunden, dass die Verbindungen der Formel I und ihre Salze, die wichtige Zwischenprodukte zur Herstellung von Arzneimitteln darstellen, insbesondere von solchen, die beispielsweise Wirkungen auf das Zentralnervensystem zeigen, durch Umsetzung von Verbindungen der Formel II oder deren Salze, insbesondere von Verbindungen der Formel Iia oder deren Salze, in Gegenwart eines Alkylamins der Formel  $\text{R}^2\text{NH}_2$  erhalten werden können.

Die Verbindung der Formel Ia





ist bevorzugter Gegenstand der vorliegenden Anmeldung. Ebenso sind die z.B. durch Basen freisetzbare Basen Ib und Ic:



bevorzugt, sowie die durch deren Umsetzung mit Säuren erhältlichen Salze und durch Umsetzung mit Lösungsmitteln erhältlichen Solvate.

15

Vor- und nachstehend haben die Reste  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  die bei den Formeln I bis II angegebenen Bedeutungen, falls nicht ausdrücklich etwas anderes angegeben ist.

20

In den vorstehenden Formeln hat Alkyl 1 bis 20, vorzugsweise 1 bis 6, insbesondere 1, 2, 3 oder 4 C-Atome. Alkyl bedeutet vorzugsweise Methyl oder Ethyl, weiterhin Propyl, Isopropyl, ferner auch Butyl, Isobutyl, sek.-Butyl oder tert.-Butyl.

25

$R^1$  ist vorzugsweise ein unsubstituierter oder durch  $R^3$  und/oder  $R^4$  substituierter aromatischer carbocyclischer oder heterocyclischer Rest. Dieser Rest kann ein oder mehrkernig sein und ist vorzugsweise ein- oder zweikernig, insbesondere aber einkernig.  $R^1$  ist besonders bevorzugt unsubstituiert.

30

Sofern  $R^1$  einen carbocyclischen Rest bedeutet, ist dieser Rest vorzugsweise z.B. Phenyl, o-, m- oder p-Tolyl, o-, m- oder p-Hydroxyphenyl, o-, m- oder p-Methoxyphenyl, o-, m- oder p-Fluorophenyl.

35

Sofern  $R^1$  einen heterocyclischen Rest bedeutet, kommt vorzugsweise z.B. 2- oder 3-Furyl, 2- oder 3-Thienyl, 1-, 2- oder 3-Pyrrolyl, 1-, 2, 4- oder 5-Imidazolyl, 1-, 3-, 4- oder 5-Pyrazolyl, 2-, 4- oder 5-Oxazolyl, 3-, 4- oder 5-

Isoxazolyl, 2-, 4- oder 5-Thiazolyl, 3-, 4- oder 5-Isotiazolyl, 2-, 3- oder 4-Pyridyl, 2-, 4-, 5- oder 6-Pyrimidinyl, weiterhin bevorzugt 1,2,3-Triazol-1-, -4- oder -5-yl, 1,2,4-Triazol-1-, -3- oder 5-yl, 1- oder 5-Tetrazolyl, 1,2,3-Oxadiazol-4- oder -5-yl, 1,2,4-Oxadiazol-3- oder -5-yl, 1,3,4-Thiadiazol-2- oder -5-yl, 1,2,4-Thiadiazol-3- oder -5-yl, 1,2,3-Thiadiazol-4- oder -5-yl, 3- oder 4-Pyridazinyl, Pyrazinyl, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- oder 7-Indolyl, 4- oder 5-Isoindolyl, 1-, 2-, 4- oder 5-Benzimidazolyl, 1-, 3-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzopyrazolyl, 2-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzoxazolyl, 3-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzisoxazolyl, 2-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzothiazolyl, 2-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzisothiazolyl, 4-, 5-, 6- oder 7-Benz-2,1,3-oxadiazolyl, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Chinolyl, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Isochinolyl, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Cinnolyl, 2-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Chinazolyl, 5- oder 6-Chinoxalyl, 2-, 3-, 5-, 6-, 7- oder 8-2H-Benzo[1,4]oxazinyl, weiter bevorzugt 1,3-Benzodioxol-5-yl, 1,4-Benzodioxan-6-yl, 2,1,3-Benzothiadiazol-4- oder -5-yl oder 2,1,3-Benzoxadiazol-5-yl in Frage. Ebenfalls können  
 15 Metallocene wie z.B. Ferrocene, insbesondere Acetylferrocen verwendet werden.

Die heterocyclischen Reste können auch teilweise oder vollständig hydriert  
 20 sein. Als heterocyclischer Rest kann also z. B. auch 2,3-Dihydro-2-, -3-, -4- oder -5-furyl, 2,5-Dihydro-2-, -3-, -4- oder 5-furyl, Tetrahydro-2- oder -3-furyl, 1,3-Dioxolan-4-yl, Tetrahydro-2- oder -3-thienyl, 2,3-Dihydro-1-, -2-, -3-, -4- oder -5-pyrrolyl, 2,5-Dihydro-1-, -2-, -3-, -4- oder -5-pyrrolyl, 1-, 2- oder 3-Pyrrolidinyl, Tetrahydro-1-, -2- oder -4-imidazolyl, 2,3-Dihydro-1-, -2-, -3-, -4- oder -5-pyrazolyl, Tetrahydro-1-, -3- oder -4-pyrazolyl, 1,4-Dihydro-1-, -2-, -3- oder -4-pyridyl, 1,2,3,4-Tetrahydro-1-, -2-, -3-, -4-, -5- oder -6-pyridyl, 1-, 2-, 3- oder 4-Piperidinyl, 2-, 3- oder 4-Morpholinyl, Tetrahydro-2-, -3- oder -4-pyranyl, 1,4-Dioxanyl, 1,3-Dioxan-2-, -4- oder -5-yl, Hexahydro-1-, -3- oder -4-pyridazinyl, Hexahydro-1-, -2-, -4- oder -5-pyrimidinyl, 1-, 2- oder 3-Piperazinyl, 1,2,3,4-Tetrahydro-1-, -2-, -3-, -4-, -5-, -6-, -7- oder -8-chinolyl, 1,2,3,4-Tetrahydro-1-, -2-, -3-, -4-, -5-, -6-, -7- oder -8-isochinolyl, 2-, 3-, 5-, 6-, 7- oder 8-3,4-Dihydro-2H-benzo[1,4]oxazinyl, weiter bevorzugt 2,3-Methylenedioxyphenyl, 3,4-Methylenedioxyphenyl, 2,3-Ethylendioxyphenyl, 3,4-Ethylendioxyphenyl, 3,4-(Difluormethylenedioxy)-phenyl, 2,3-Dihydrobenzofuran-5- oder 6-yl, 2,3-(2-Oxo-methylenedioxy)-phenyl oder auch 3,4-Dihydro-2H-1,5-benzodioxepin-6- oder -7-yl, ferner  
 35

bevorzugt 2,3-Dihydrobenzofuranyl oder 2,3-Dihydro-2-oxo-furanyl verwendet werden.

5 Die genannten heterocyclischen Reste können zusätzlich durch  $R^3$  und/oder  $R^4$  substituiert sein.

$R^1$  bedeutet insbesondere bevorzugt Phenyl oder 2-Thienyl.

10  $R^2$  bedeutet vorzugsweise Methyl, Ethyl, n-Propyl oder iso-Propyl, insbesondere aber Methyl.

$R^3$  und  $R^4$  bedeuten unabhängig voneinander bevorzugt H, Methyl, insbesondere H.

15 Aryloxy bedeutet vorzugsweise z.B. Phenyloxy, o-, m- oder p-Tolyloxy, o-, m- oder p-Hydroxyphenyloxy, o-, m- oder p-Methoxyphenyloxy, o-, m- oder p-Fluorophenyloxy.

20 Aryl bedeutet vorzugsweise z.B. Phenyl, o-, m- oder p-Tolyl, o-, m- oder p-Hydroxyphenyl, o-, m- oder p-Methoxyphenyl, o-, m- oder p-Fluorophenyl.

Das erfindungsgemäße Verfahren ist einfach, wobei die Verbindung der Formel II vorzugsweise in einem Lösungsmittel, wie z.B. Wasser, Alkohol, Ether, gesättigte oder aromatische halogenierte oder halogenfreie Kohlenwasserstoffe oder deren Mischungen, gelöst oder suspendiert wird. Durch Zugabe einer starken Säure wie z.B. Chlorwasserstoffsäure oder Schwefelsäure wird die Mischung stark angesäuert. Wahlweise kann die Lösung oder Suspension der Verbindungen der Formel II auch mit einem entsprechenden Säureadditionssalz des Alkylamins der Formel  $R^2NH_2$  versetzt werden.

30 Anschließend wird der pH-Wert der Lösung mittels Zusatz eines Alkylamins der Formel  $R^2NH_2$  auf ca. pH 2-7,5, vorzugsweise pH 4 – 7, insbesondere pH 5,2 bis 6,8 erhöht und das Reaktionsgemisch weitere 1 bis 24 h, vorzugsweise 5 – 10 h auf 0° bis 200°C, vorzugsweise auf 10°C-  
35 100°C und insbesondere auf 30°C– 90°C erwärmt, wodurch die Verbindungen der Formel I oder deren Salze erhalten werden.

Insbesondere ist ein Eintopfverfahren zur Herstellung der Verbindungen der Formel I bevorzugt, worin zunächst nach bekannten Verfahren, insbesondere nach F. F. Blicke, J. H. Burckhalter, J. Am. Chem. Soc. 1942, 64, 451-454, die Verbindung der Formel II hergestellt wird. Hierbei setzt man vorzugsweise eine Mischung einer Formaldehyd-Quelle, wie z.B. Paraformaldehyd oder Trioxan, mit einem entsprechenden Alkylammoniumsalz der Formel  $R^2NH_2 \cdot HX$ , worin HX für eine starke Säure, wie z.B. Halogenwasserstoff, insbesondere Chlorwasserstoff oder Schwefelsäure steht, mit einem Keton der Formel III und einem Überschuss an starker Säure, wie z.B. Chlorwasserstoff, vorzugsweise in einem Lösungsmittel, wie z.B. Wasser, Alkohol oder deren Mischungen, um. Die Reaktionszeit dieser Umsetzung liegt je nach den angewendeten Bedingungen in der Regel zwischen einigen Stunden und 14 Tagen, die Reaktionstemperatur zwischen  $0^\circ C$  und  $200^\circ C$ , normalerweise zwischen  $10^\circ C$  und  $130^\circ C$ , vorzugsweise zwischen  $20^\circ C$  und  $100^\circ C$  und insbesondere zwischen  $30^\circ C$  und  $90^\circ C$ . Die Verbindungen der Formel II fallen in der Regel nach der Reaktion aus dem Reaktionsgemisch als Feststoff aus.

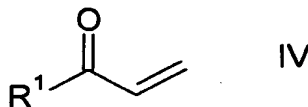
Anschließend wird der pH-Wert der bis dahin stark sauren, die Verbindungen der Formel II enthaltende Reaktionsmischung ohne weitere Isolierung dieser Verbindung mittels Zusatz eines Alkylamins der Formel  $R^2NH_2$  auf ca. pH 2-7,5, vorzugsweise pH 5 - 6 erhöht und das Reaktionsgemisch weitere 1 bis 24 h, vorzugsweise 5 – 10 h auf  $0^\circ$  bis  $200^\circ C$ , vorzugsweise auf  $10^\circ C$ -  $100^\circ C$  und insbesondere auf  $30^\circ C$ –  $90^\circ C$  erwärmt, wodurch die Verbindungen der Formel I erhalten werden. Bei hohen Temperaturen wird vorzugsweise unter erhöhtem Druck, vorzugsweise zwischen 1 und 50 bar, insbesondere zwischen 2 und 10 bar gearbeitet.

30

Als Formaldehyd-Quelle eignet sich insbesondere Trioxan.

Ein möglicher Reaktionsmechanismus wird im folgenden beschrieben:  
Durch die thermische Behandlung wird zunächst die Verbindung II in das Vinylketon der Formel IV

35



5 und das gewünschte Hydrochlorid der Verbindung der Formel I konvertiert. Aufgrund der Anwesenheit von Methylamin erfolgt gleichzeitig „in situ“ die Konvertierung des Vinylketons der Formel IV in die Verbindung der Formel I, welche erneut wieder in das gewünschte Hydrochlorid der Verbindung der Formel I und das Vinylketon der Formel IV abreagiert.

10 Auf diese Art und Weise reagiert die Verbindung der Formel II annähernd vollständig zum gewünschten Produkt der Formel I ab, welches nach erneuten Ansäuern des Reaktionsgemisches mit z.B. konz. Salzsäure bequem isoliert werden kann.

15 Als Säuren eignen sich für das erfindungsgemäße Verfahren insbesondere anorganische Säuren, vorzugsweise nicht-oxidierende anorganische Säuren.

20 Im folgenden werden bevorzugte Ausführungsformen des erfindungsgemäßen Verfahrens genannt:

Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I, dadurch gekennzeichnet, daß der pH-Wert für die Umsetzung der Verbindungen der Formel II zu den Verbindungen der Formel I mittels Zusatz eines Alkylamins der Formel  $\text{R}^2\text{NH}_2$  auf ca. pH 2-7,5 eingestellt wird.

25

Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I, dadurch gekennzeichnet, daß die Umsetzung der Verbindungen der Formel II zu den Verbindungen der Formel I bei 0°- 130°C erfolgt.

30 Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I, dadurch gekennzeichnet, daß die Umsetzung der Verbindungen der Formel II zu den Verbindungen der Formel I bei 0°- 200°C, vorzugsweise unter erhöhtem Druck insbesondere von 2 bis 50 bar erfolgt.

35

Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel, dadurch gekennzeichnet, daß man zunächst die Verbindung der Formel II durch Umsetzung einer Mischung einer Formaldehyd-Quelle mit einem entsprechenden Alkylammoniumsalz und einem Keton der Formel III in Gegenwart einer starken Säure gewinnt und die so erhaltenen Verbindungen der Formel II ohne weitere Isolierung zur Herstellung der Verbindungen der Formel I einsetzt.

Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I, dadurch gekennzeichnet, daß der pH-Wert der stark sauren, die Verbindungen der Formel II enthaltende Reaktionsmischung ohne weitere Isolierung der Verbindung der Formel II mittels Zusatz eines Alkylamins der Formel  $R^2NH_2$  auf ca. pH 2-7,5 erhöht wird und die Mischung anschließend erwärmt wird.

Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel, daß die die Verbindungen der Formel II enthaltende Reaktionsmischung nach Zusatz eines entsprechenden Alkylamins auf 10°C bis 100°C erwärmt wird.

Das erfindungsgemäße Verfahren eignet sich besonders zur Herstellung der Ketone 3-Methylamino-1-phenyl-1-propanon oder 3-Methylamino-1-(2-thienyl)-1-propanon, die sich vorteilhaft zu den Wirkstoffen Duloxetine, Fluoxetine, Tomoxetine und LY227942 weiterverarbeiten lassen.

Die Verbindungen der Formel II und auch die Ausgangsstoffe zu ihrer Herstellung werden im übrigen nach an sich bekannten Methoden hergestellt, wie sie in der Literatur (z.B. in den Standardwerken wie Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart) beschrieben sind, und zwar unter Reaktionsbedingungen, die für die genannten Umsetzungen bekannt und geeignet sind. Dabei kann man auch von an sich bekannten, hier nicht näher erwähnten Varianten Gebrauch machen.

Die Ausgangsstoffe können, falls erwünscht, auch in situ gebildet werden, so daß man sie aus dem Reaktionsgemisch nicht isoliert, sondern sofort weiter zu den Verbindungen der Formel I umsetzt.

Die Verbindungen der Formel II sind zum Teil bekannt; die nicht bekannten Verbindungen können leicht analog zu den bekannten Verbindungen hergestellt werden.

5

Als Lösungsmittel eignen sich z.B. Kohlenwasserstoffe wie Hexan, Petrolether, Benzol, Toluol oder Xylol; chlorierte Kohlenwasserstoffe wie Trichlorethylen, 1,2-Dichlorethan, Tetrachlorkohlenstoff, Chloroform oder Dichlormethan; Alkohole wie Methanol, Ethanol, Isopropanol, n-Propanol, 10 n-Butanol oder tert.-Butanol; Ether wie Diethylether, Diisopropylether, Tetrahydrofuran (THF) oder Dioxan; Glykolether wie Ethylenglykolmonomethyl- oder -monoethylether (Methylglykol oder Ethylglykol), Ethylenglykoldimethylether (Diglyme), gegebenenfalls auch Gemische der genannten Lösungsmittel untereinander oder Gemische mit Wasser.

15

Eine Base der Formel I, insbesondere Ib, kann mit einer Säure in das zugehörige Säureadditionssalz übergeführt werden, beispielsweise durch Umsetzung äquivalenter Mengen der Base und der Säure in einem inerten Lösungsmittel wie Ethanol und anschließendes Eindampfen. Für diese 20 Umsetzung kommen insbesondere Säuren in Frage, die physiologisch unbedenkliche Salze liefern. So können anorganische Säuren verwendet werden, z.B. Schwefelsäure, Salpetersäure, Halogenwasserstoffsäuren wie Chlorwasserstoffsäure oder Bromwasserstoffsäure, Phosphorsäuren wie Orthophosphorsäure, Sulfaminsäure, ferner organische Säuren, insbesondere 25 aliphatische, alicyclische, araliphatische, aromatische oder heterocyclische ein- oder mehrbasige Carbon-, Sulfon- oder Schwefelsäuren, z.B. Ameisensäure, Essigsäure, Propionsäure, Pivalinsäure, Diethylelessigsäure, Malonsäure, Bernsteinsäure, Pimelinsäure, Fumarsäure, Maleinsäure, Milchsäure, Weinsäure, Äpfelsäure, Citronensäure, 30 Gluconsäure, Ascorbinsäure, Nicotinsäure, Isonicotinsäure, Methan- oder Ethansulfonsäure, Ethandisulfonsäure, 2-Hydroxyethansulfonsäure, Benzolsulfonsäure, p-Toluolsulfonsäure, Naphthalin-mono- und Disulfonsäuren, Laurylschwefelsäure. Salze mit physiologisch nicht unbedenklichen Säuren, z.B. Pikrate, können zur Isolierung und /oder Aufreinigung 35 der Verbindungen der Formel I verwendet werden.

Andererseits können Verbindungen der Formel I mit Basen (z.B. Natrium- oder Kaliumhydroxid oder -carbonat) in die entsprechenden Metall-, insbesondere Alkalimetall- oder Erdalkalimetall-, oder in die entsprechenden Ammoniumsalze umgewandelt werden.

5

Gegenstand der Erfindung ist weiterhin die Verwendung der Verbindungen der Formel I als Zwischenprodukte zur Synthese von Arzneimitteln. Entsprechende Arzneimittel sind beispielsweise in Synlett, 689-690, 1991 genannt.

10

Gegenstand der Erfindung ist ferner die Verwendung der Verbindungen der Formel I als Zwischenprodukte zur Synthese von Arzneimitteln, die Wirkungen auf das Zentralnervensystem zeigen.

15

Vor- und nachstehend sind alle Temperaturen in °C angegeben. In den nachfolgenden Beispielen bedeutet "übliche Aufarbeitung": Man gibt, falls erforderlich, Wasser hinzu, stellt, falls erforderlich, je nach Konstitution des Endprodukts auf pH-Werte zwischen 2 und 10 ein, extrahiert mit Ethylacetat oder Dichlormethan, trennt ab, trocknet die organische Phase über Natriumsulfat, dampft ein und reinigt durch Chromatographie an Kieselgel und /oder durch Kristallisation. Rf-Werte an Kieselgel.

20

#### Beispiel 1:

25

Eine Mischung aus 49 g Trioxan, 111 g Methylammoniumchlorid, 162,2 g Acetylthiophen und 12 g 37%-iger Salzsäure in 176 ml Ethanol und 44 ml Wasser wird 17 h unter Rückfluß erhitzt. Anschließend werden 17,6 g Methylaminlösung (40%-ig in Wasser) zugegeben und 7 h auf 65 - 84 °C erwärmt. Dann lässt man das Reaktionsgemisch auf Raumtemperatur abkühlen, gibt 23,7 g 37%-ige Salzsäure hinzu und kühlt auf unter 0°C ab. Die ausgefallenen Kristalle werden abgesaugt, mit Aceton gewaschen und anschließend getrocknet, wodurch das gewünschte Keton erhalten wird.

30

#### Beispiel 2:

35

Eine Mischung aus 45,2 g Trioxan, 102,3 g Methylammoniumchlorid, 127,3 g Acetylthiophen und 10 ml 37%-iger Salzsäure in 242 ml Ethanol und 61ml Wasser wird 19 h zum Rückfluß erhitzt. Anschließend wird mit 400



ml Ethanol verdünnt, 19,9 g Methylaminlösung (40%-ig in Wasser) zugegeben und 7 h erneut zum Rückfluss erwärmt. Dann lässt man das Reaktionsgemisch zunächst auf Raumtemperatur abkühlen und kühlt 48 h lang auf -15 °C ab. Die ausgefallenen Kristalle werden abgesaugt, mit 90 g  
5 Ethanol gewaschen und anschließend 17 h bei 45 °C i. Vak. getrocknet.

Beispiel 3:

Eine Mischung aus 113 kg Trioxan, 621 kg Methylammoniumchlorid, 400 kg Acetylthiophen und 35 kg 37%-iger Salzsäure in 783 kg Ethanol wird 19  
10 h zum Rückfluß erhitzt. Anschließend wird mit 992 kg Ethanol verdünnt, 36 kg Methylaminlösung (40%-ig in Wasser) zugegeben und 4 h erneut zum Rückfluss erwärmt. Dann lässt man das Reaktionsgemisch zunächst auf Raumtemperatur abkühlen und kühlt 48 h lang auf 5 °C ab. Die ausgefallenen Kristalle werden abgetrennt, mit 994 kg Ethanol bei 68 °C  
15 suspendiert und erneut abgetrennt und bei 50 °C i. Vak. bis zur Gewichtskonstanz getrocknet. Man erhält 363 kg reines Produkt.

20

25

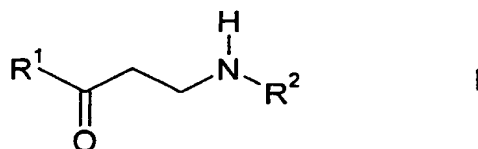
30

35

## Patentansprüche

### 1. Monoalkylaminoketone der Formel I

5



worin

10

$R^1$  einen unsubstituierten oder einfach oder mehrfach durch  $R^3$  und/oder  $R^4$  substituierten, gesättigten, ungesättigten oder aromatischen heterocyclischen Rest,

$R^2$  Alkyl mit 1-20 C-Atomen,

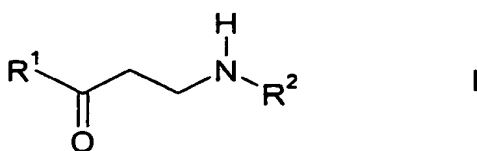
15

$R^3, R^4$  jeweils unabhängig voneinander H, Alkyl oder Alkoxy mit 1-20 C-Atomen, Aryl, Aryloxy oder  $\text{COOR}^2$ , F, Cl, Br, OH, CN,  $\text{NO}_2$ ,  $\text{N(R}^2)_2$  oder  $\text{NHCOR}_2$

bedeuten, sowie deren Salze und Solvate.

20

### 2. Verfahren zur Herstellung von Monoalkylaminoketonen der Formel I



25

worin

$R^1$  einen unsubstituierten oder einfach oder mehrfach durch  $R^3$  und/oder  $R^4$  substituierten, gesättigten, ungesättigten oder aromatischen heterocyclischen Rest,

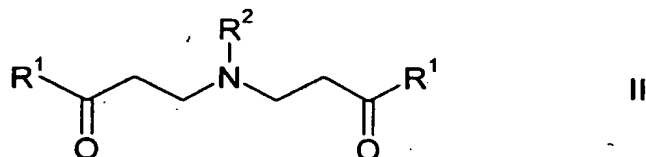
30

$R^2$  Alkyl mit 1-20 C-Atomen,

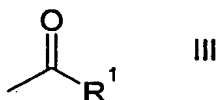
$R^3, R^4$  jeweils unabhängig voneinander H, Alkyl oder Alkoxy mit 1-20 C-Atomen, Aryl, Aryloxy oder  $\text{COOR}^2$ , F, Cl, Br, OH, CN,  $\text{NO}_2$ ,  $\text{N(R}^2)_2$  oder  $\text{NHCOR}_2$

35

bedeuten, durch Umsetzung von Verbindungen der Formel II



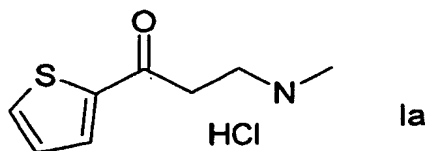
- 5      worin  
 $\text{R}^1$  und  $\text{R}^2$  die oben angegebene Bedeutung aufweisen, in Gegenwart  
eines Alkylamins der Formel  $\text{R}^2\text{NH}_2$  worin  $\text{R}^2$  die oben angegebene  
Bedeutung aufweist.
- 10      3. Verfahren nach Anspruch 1, worin  $\text{R}^1$  Phenyl oder 2-Thienyl bedeutet.
4. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2, worin  $\text{R}^2$  Methyl, Ethyl, n-Propyl  
oder iso-Propyl bedeutet.
- 15      5. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I nach einem  
oder mehreren der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß  
der pH-Wert für die Umsetzung der Verbindungen der Formel II zu den  
Verbindungen der Formel I mittels Zusatz eines Alkylamins der Formel  
 $\text{R}^2\text{NH}_2$  auf ca. pH 2-7,5 eingestellt wird.
- 20      6. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I nach einem  
oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß  
die Umsetzung der Verbindungen der Formel II zu den Verbindungen  
der Formel I bei 0°- 200°C erfolgt.
- 25      7. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I nach einem  
oder mehreren der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß  
man zunächst die Verbindung der Formel II durch Umsetzung einer  
Mischung einer Formaldehyd-Quelle mit einem entsprechenden
- 30      Alkylammoniumsalz und einem Keton der Formel III



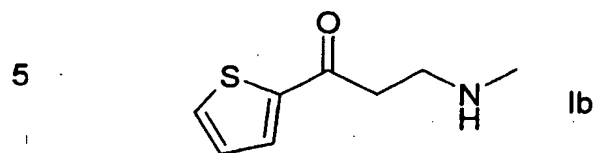
- 35      worin  $\text{R}^1$  die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung aufweist,

in Gegenwart einer starken Säure gewinnt und die so erhaltenen Verbindungen der Formel II ohne weitere Isolierung zur Herstellung der Verbindungen der Formel I einsetzt.

- 5      8. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I nach Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, daß der pH-Wert der stark sauren, die Verbindungen der Formel II enthaltende Reaktionsmischung ohne weitere Isolierung dieser Verbindung mittels Zusatz eines Alkylamins der Formel  $R^2NH_2$  auf ca. pH 2-7,5 erhöht wird und die Mischung anschließend erwärmt wird.
- 10
9. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I nach Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, daß die die Verbindungen der Formel II enthaltende Reaktionsmischung nach Zusatz eines entsprechenden Alkylamins auf 0°C bis 200°C erwärmt wird.
- 15
10. Verfahren nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 8 zur Herstellung von 3-Methylamino-1-phenyl-1-propanon oder 3-Methylamino-1-(2-thienyl)-1-propanon.
- 20
11. Verfahren nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 9, dadurch gekennzeichnet, daß ein Säureadditionssalz der Verbindung der Formel II eingesetzt wird, und ein Säureadditionssalz der Verbindung der Formel I erhalten wird.
- 25
12. Verbindung der Formel Ia:

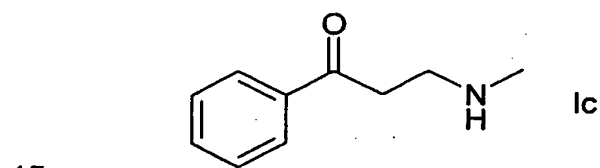


13. Verbindung der Formel Ib:



sowie deren Salze und Solvate.

10 14. Verbindung der Formel Ic:



sowie deren Salze und Solvate.

20

25

30

35

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No  
PCT/EP 03/08514

**A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER**  
IPC 7 C07C225/12 C07C221/00 C07D333/22

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

**B. FIELDS SEARCHED**

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)  
IPC 7 C07C C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

PAJ, EPO-Internal, CHEM ABS Data

**C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT**

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	C. MANNICH ET AL: "Synthese von beta-Ketobasen aus Acetophenon, Formaldehyd und Aminsäuren"	14
A	BERICHTE DER DEUTSCHEN CHEMISCHEN GESELLSCHAFT, vol. 55, 1922, pages 356-365, XP002265330 cited in the application Seite 358, Verbindung (VI) Seite 362, letzter Absatz bis Seite 364, Zeile 14	1,2,7
	--- -/--	

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

\* Special categories of cited documents :

- \*A\* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- \*E\* earlier document but published on or after the international filing date
- \*L\* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- \*O\* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- \*P\* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- \*T\* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- \*X\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- \*Y\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- \*G\* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

16 December 2003

Date of mailing of the international search report

05/01/2004

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Hass, C

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 03/08514

## C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 36, no. 7, 10 April 1942 (1942-04-10) Columbus, Ohio, US; column 1914; XP002265331 cited in the application	14
A	Verbindung der Formel (VII) abstract & F. F. BLICKE ET AL: "Preparation of beta-keto amines by the Mannich reaction" J. AM. CHEM. SOC., vol. 64, 1942, pages 451-454, ---	12,13
A	US 3 859 305 A (POSSELT KLAUS ET AL) 7 January 1975 (1975-01-07) example 25 ---	1,12,13
A	PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 017, no. 391 (C-1087), 22 July 1993 (1993-07-22) & JP 05 070412 A (FUJI YAKUHI KOGYO KK ET AL), 23 March 1993 (1993-03-23) abstract Formel III ---	1,14
A	WO 02 053537 A (ARMENGOL MIGUEL P; FOGUET RAFAEL (ES); PETSCHEN INES (ES); RAGA MA) 11 July 2002 (2002-07-11) Seite 6, Verbindung VII ---	1,14
A	DE 23 53 873 A (INST TOXIKOLOGII) 7 May 1975 (1975-05-07) claims 1,6,10 ---	1,7
A	US 4 948 813 A (WILKERSON WENDELL W) 14 August 1990 (1990-08-14) examples 5,6,8,12-15,18,19,44 ---	1
A	DD 122 967 A (LUECKE LOTHAR; LOEW HANNELORE; BRUECKNER ROLAND; RUNGE HANS JOACHIM) 12 November 1976 (1976-11-12) Seite 9, Formel (23); Seite 2, zweiter Absatz ---	1
A	WO 91 09594 A (UNIV VIRGINIA COMMONWEALTH) 11 July 1991 (1991-07-11) Seite 47, Verbindung 9 ---	1
A	DE 20 17 468 A (DEGUSSA) 4 November 1971 (1971-11-04) examples 1-5 ---	1
A	DE 20 63 901 A (DEGUSSA) 20 July 1972 (1972-07-20) examples 5,6 ---	2,7
	--- -/--	

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.

PCT/EP 03/08514

## C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 2000, no. 12, 3 January 2001 (2001-01-03) -& JP 2000 264867 A (NIPPON SHOKUBAI CO LTD), 26 September 2000 (2000-09-26) abstract ---	2
A	GB 2 349 889 A (NIPPON CATALYTIC CHEM IND; RF PROCOM AS (NO)) 15 November 2000 (2000-11-15) Seite 19, dritte Formel ---	2
A	EP 0 915 088 A (HOFFMANN LA ROCHE) 12 May 1999 (1999-05-12) Seite 6, Formel XI -----	2



**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No.

PCT/EP 03/08514

**Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)**

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
2. ☐ Claims Nos.:  
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

**Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)**

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

**SEE SUPPLEMENTAL SHEET**

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☒ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

**Remark on Protest**

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.  
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

The International Searching Authority has determined that this international application contains multiple (groups of) inventions, namely

1. Claims 1-13

monoalkylaminoketones of formula I ( $R^1$  being a heterocyclic radical), of formula Ia and of formula Ib as well as a method for preparation thereof.

2. Claim 14

compound of formula Ic, which does not contain a heterocyclic radical.

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 03/08514

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 3859305	A	07-01-1975	NONE	
JP 05070412	A	23-03-1993	NONE	
WO 02053537	A	11-07-2002	WO 02053537 A1 CA 2433605 A1 EP 1347960 A1 NO 20033049 A	11-07-2002 11-07-2002 01-10-2003 18-08-2003
DE 2353873	A	07-05-1975	DE 2353873 A1	07-05-1975
US 4948813	A	14-08-1990	US 5075339 A	24-12-1991
DD 122967	A	12-11-1976	DD 122967 A1	12-11-1976
WO 9109594	A	11-07-1991	AU 658134 B2 AU 7168491 A CA 2071897 A1 EP 0507863 A1 JP 5503517 T WO 9109594 A1 US 6057371 A	06-04-1995 24-07-1991 29-06-1991 14-10-1992 10-06-1993 11-07-1991 02-05-2000
DE 2017468	A	04-11-1971	DE 2017468 A1	04-11-1971
DE 2063901	A	20-07-1972	DE 2063901 A1	20-07-1972
JP 2000264867	A	26-09-2000	NONE	
GB 2349889	A	15-11-2000	NO 992278 A JP 2000356088 A	13-11-2000 26-12-2000
EP 0915088	A	12-05-1999	EP 0915088 A1 SI 915088 T1 AT 224366 T AU 750734 B2 AU 8959998 A BR 9804378 A CA 2252163 A1 CN 1217327 A CZ 9803463 A3 DE 69808017 D1 DE 69808017 T2 DK 915088 T3 ES 2182203 T3 HR 980572 A1 HU 9802465 A1 JP 3048558 B2 JP 11209343 A NO 985059 A PL 329440 A1 PT 915088 T RU 2201937 C2 SG 74094 A1 TR 9802197 A2 US 6103910 A US 2003100770 A1 US 6262089 B1	12-05-1999 31-12-2002 15-10-2002 25-07-2002 20-05-1999 13-06-2000 30-04-1999 26-05-1999 12-05-1999 24-10-2002 30-04-2003 27-01-2003 01-03-2003 31-08-1999 28-12-2000 05-06-2000 03-08-1999 03-05-1999 10-05-1999 31-01-2003 10-04-2003 18-07-2000 21-05-1999 15-08-2000 29-05-2003 17-07-2001

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 03/08514

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0915088	A	US 6512001 B1	28-01-2003
		ZA 9809889 A	30-04-1999
		NZ 332530 A	26-05-2000
<hr/>			



## C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 36, no. 7, 10. April 1942 (1942-04-10) Columbus, Ohio, US; Spalte 1914; XP002265331 in der Anmeldung erwähnt Verbindung der Formel (VII)	14
A	Zusammenfassung & F. F. BLICKE ET AL: "Preparation of beta-keto amines by the Mannich reaction" J. AM. CHEM. SOC., Bd. 64, 1942, Seiten 451-454, ---	12,13
A	US 3 859 305 A (POSSELT KLAUS ET AL) 7. Januar 1975 (1975-01-07) Beispiel 25 ---	1,12,13
A	PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 017, no. 391 (C-1087), 22. Juli 1993 (1993-07-22) & JP 05 070412 A (FUJI YAKUHI KOGYO KK ET AL), 23. März 1993 (1993-03-23) Zusammenfassung Formel III ---	1,14
A	WO 02 053537 A (ARMENGOL MIGUEL P; FOGUET RAFAEL (ES); PETSCHEN INES (ES); RAGA MA) 11. Juli 2002 (2002-07-11) Seite 6, Verbindung VII ---	1,14
A	DE 23 53 873 A (INST TOXIKOLOGII) 7. Mai 1975 (1975-05-07) Ansprüche 1,6,10 ---	1,7
A	US 4 948 813 A (WILKERSON WENDELL W) 14. August 1990 (1990-08-14) Beispiele 5,6,8,12-15,18,19,44 ---	1
A	DD 122 967 A (LUECKE LOTHAR; LOEW HANNELORE; BRUECKNER ROLAND; RUNGE HANS JOACHIM) 12. November 1976 (1976-11-12) Seite 9, Formel (23); Seite 2, zweiter Absatz ---	1
A	WO 91 09594 A (UNIV VIRGINIA COMMONWEALTH) 11. Juli 1991 (1991-07-11) Seite 47, Verbindung 9 ---	1
A	DE 20 17 468 A (DEGUSSA) 4. November 1971 (1971-11-04) Beispiele 1-5 ---	1
A	DE 20 63 901 A (DEGUSSA) 20. Juli 1972 (1972-07-20) Beispiele 5,6 ---	2,7
	---	

-/--

## C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 2000, no. 12, 3. Januar 2001 (2001-01-03) - & JP 2000 264867 A (NIPPON SHOKUBAI CO LTD), 26. September 2000 (2000-09-26) Zusammenfassung ---	2
A	GB 2 349 889 A (NIPPON CATALYTIC CHEM IND; RF PROCOM AS (NO)) 15. November 2000 (2000-11-15) Seite 19, dritte Formel ---	2
A	EP 0 915 088 A (HOFFMANN LA ROCHE) 12. Mai 1999 (1999-05-12) Seite 6, Formel XI -----	2

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen  
PCT/EP 03/08514

## Feld I Bemerkungen zu den Ansprüchen, die sich als nicht recherchierbar erwiesen haben (Fortsetzung von Punkt 2 auf Blatt 1)

Gemäß Artikel 17(2)a) wurde aus folgenden Gründen für bestimmte Ansprüche kein Recherchenbericht erstellt:

1. ☐ Ansprüche Nr.  
weil sie sich auf Gegenstände beziehen, zu deren Recherche die Behörde nicht verpflichtet ist, nämlich
2. ☐ Ansprüche Nr.  
weil sie sich auf Teile der internationalen Anmeldung beziehen, die den vorgeschriebenen Anforderungen so wenig entsprechen, daß eine sinnvolle internationale Recherche nicht durchgeführt werden kann, nämlich
3. ☐ Ansprüche Nr.  
weil es sich dabei um abhängige Ansprüche handelt, die nicht entsprechend Satz 2 und 3 der Regel 6.4 a) abgefaßt sind.

## Feld II Bemerkungen bei mangelnder Einheitlichkeit der Erfindung (Fortsetzung von Punkt 3 auf Blatt 1)

Die internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese internationale Anmeldung mehrere Erfindungen enthält:

siehe Zusatzblatt

1. ☐ Da der Anmelder alle erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht auf alle recherchierbaren Ansprüche.
2. ☒ Da für alle recherchierbaren Ansprüche die Recherche ohne einen Arbeitsaufwand durchgeführt werden konnte, der eine zusätzliche Recherchegebühr gerechtfertigt hätte, hat die Behörde nicht zur Zahlung einer solchen Gebühr aufgefordert.
3. ☐ Da der Anmelder nur einige der erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht nur auf die Ansprüche, für die Gebühren entrichtet worden sind, nämlich auf die Ansprüche Nr.
4. ☐ Der Anmelder hat die erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren nicht rechtzeitig entrichtet. Der internationale Recherchenbericht beschränkt sich daher auf die in den Ansprüchen zuerst erwähnte Erfindung; diese ist in folgenden Ansprüchen erfaßt:

Bemerkungen hinsichtlich eines Widerspruchs

- ☐ Die zusätzlichen Gebühren wurden vom Anmelder unter Widerspruch gezahlt.
- ☐ Die Zahlung zusätzlicher Recherchegebühren erfolgte ohne Widerspruch.



## WEITERE ANGABEN

PCT/ISA/ 210

Die internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese internationale Anmeldung mehrere (Gruppen von) Erfindungen enthält, nämlich:

1. Ansprüche: 1-13

Monoalkylaminoketone der Formel I (wobei R1 ein heterocyclischer Rest ist), der Formel Ia und der Formel Ib sowie Verfahren zu ihrer Herstellung.

2. Anspruch : 14

Verbindung der Formel Ic, die keinen heterocyclischen Rest enthält.

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationaler Aktenzeichen

PCT/EP 03/08514

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
US 3859305	A	07-01-1975	KEINE
JP 05070412	A	23-03-1993	KEINE
WO 02053537	A	11-07-2002	WO 02053537 A1 11-07-2002 CA 2433605 A1 11-07-2002 EP 1347960 A1 01-10-2003 NO 20033049 A 18-08-2003
DE 2353873	A	07-05-1975	DE 2353873 A1 07-05-1975
US 4948813	A	14-08-1990	US 5075339 A 24-12-1991
DD 122967	A	12-11-1976	DD 122967 A1 12-11-1976
WO 9109594	A	11-07-1991	AU 658134 B2 06-04-1995 AU 7168491 A 24-07-1991 CA 2071897 A1 29-06-1991 EP 0507863 A1 14-10-1992 JP 5503517 T 10-06-1993 WO 9109594 A1 11-07-1991 US 6057371 A 02-05-2000
DE 2017468	A	04-11-1971	DE 2017468 A1 04-11-1971
DE 2063901	A	20-07-1972	DE 2063901 A1 20-07-1972
JP 2000264867	A	26-09-2000	KEINE
GB 2349889	A	15-11-2000	NO 992278 A 13-11-2000 JP 2000356088 A 26-12-2000
EP 0915088	A	12-05-1999	EP 0915088 A1 12-05-1999 SI 915088 T1 31-12-2002 AT 224366 T 15-10-2002 AU 750734 B2 25-07-2002 AU 8959998 A 20-05-1999 BR 9804378 A 13-06-2000 CA 2252163 A1 30-04-1999 CN 1217327 A 26-05-1999 CZ 9803463 A3 12-05-1999 DE 69808017 D1 24-10-2002 DE 69808017 T2 30-04-2003 DK 915088 T3 27-01-2003 ES 2182203 T3 01-03-2003 HR 980572 A1 31-08-1999 HU 9802465 A1 28-12-2000 JP 3048558 B2 05-06-2000 JP 11209343 A 03-08-1999 NO 985059 A 03-05-1999 PL 329440 A1 10-05-1999 PT 915088 T 31-01-2003 RU 2201937 C2 10-04-2003 SG 74094 A1 18-07-2000 TR 9802197 A2 21-05-1999 US 6103910 A 15-08-2000 US 2003100770 A1 29-05-2003 US 6262089 B1 17-07-2001

**INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT**

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 03/08514

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
EP 0915088	A	US 6512001 B1	28-01-2003
		ZA 9809889 A	30-04-1999
		NZ 332530 A	26-05-2000
<hr/>			

